

09/787426

JC08 Rec'd PCT/PTO 23 MAR 2001

P20810.P03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant :K. WATANABE et al.

Serial No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

Filed :September 24, 1999

PCT/JP99/05224

For :PYRIMIDONE DERIVATIVES

**CLAIM OF PRIORITY**

Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application Nos. 10-271277, filed September 25, 1998 and 10-305266, filed October 27, 1998. The International Bureau already should have sent certified copies of the Japanese applications to the United States designated office. If the certified copies have not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
K. WATANABE et al.

*Leslie J. Deperna Reg. No.*  
Bruce H. Bernstein 33,329  
Reg. No. 29,027

March 23, 2001  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1941 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

M.H

L

PCT/JP 99/05224

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

04.11.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

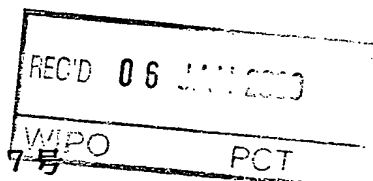
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1998年 9月25日

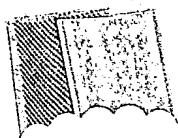
出 願 番 号  
Application Number:

平成10年特許願第271277号



出 願 人  
Applicant(s):

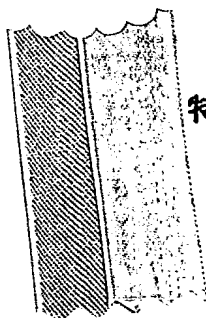
三菱化学株式会社



PRIORITY  
DOCUMENT

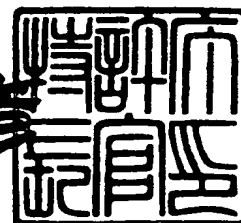
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年12月10日



特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3085276

【書類名】 特許願

【整理番号】 98185M

【提出日】 平成10年 9月25日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明の名称】 ピリミドン誘導体

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 渡邊 和俊

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 安藤 亮一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 斎藤 健一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 河本 理恵

【特許出願人】

【識別番号】 000005968

【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9805687

【プルーフの要否】 要

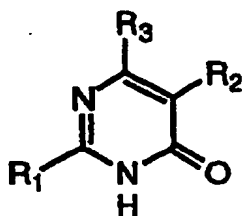
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピリミドン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）：

【化1】



式 (II)

〔式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリールオキシ基、複素環基、又は $-N(R^4)-A-R^5$ で表わされる基（ $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表し、 $A$ は単結合、カルボニル基、スルホニル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基で置換されていてもよい窒素原子を示す）を示し； $R^2$ は水素原子、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリールオキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$

のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキルアミノカルボニル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のジアルキルアミノカルボニル基を示し； $R^3$ は置換基を有していてもよいピリジル基を示す]で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項2】 請求項1に記載の式(I)で表わされるピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項3】 タウプロテインキナーゼ1の異常昂進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための請求項2に記載の医薬。

【請求項4】 該疾患が、アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、及びレビー小体病からなる群から選ばれる請求項3に記載の医薬。

【請求項5】 請求項1の一般式(I)で表されるピリミドン誘導体及びその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むタウプロテインキナーゼ1の阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、タウプロテインキナーゼ1の異常昂進に起因するアルツハイマー病などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用な化合物の発明に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

アルツハイマー病は進行性の老年期痴呆であり、神経細胞の変性及び神経細胞数

の減少による脳の萎縮が顕著に認められる。病理学的には、脳内に多数の老人斑と神経原線維変化が認められる。患者数は、高齢者人口の増加と共に増大し、社会的にも重要な疾患となっている。しかし、この疾患の原因については諸説あるものの結果的にはまだ不明であり、早期の解明が望まれている。

#### 【0003】

アルツハイマー病に特徴的な2つの病理変化の出現量は、知的機能障害の程度とよく相関することが知られている。そこで、この2つの病理変化の構成成分を分子レベルで解明し、この疾患の病因に到達しようとする研究が1980年代前半より行われてきた。老人斑は細胞外に蓄積するもので、その主構成成分がアミロイドβ蛋白（以下Aβと略す）であることが解明されている（*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 120, 855(1984)、*EMBO J.*, 4, 2757(1985)、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4245(1985)）。また、もう1つの病理変化である神経原線維変化はペアード-ヘリカル-フィラメント（Paired Helical Filament：以下PHFと略す）と呼ばれる二重螺旋状の線維状物質が細胞内に蓄積してくるものであり、その主構成成分は脳に特異的な微小管付随蛋白質の一種であるタウ蛋白質であることが明らかにされている（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 4506(1988)；*Neuron*, 1, 827(1988)）。

#### 【0004】

さらに遺伝学的研究より、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子としてプレセニリン1, 2が見つかり（*Nature*, 375, 754(1995)；*Science*, 269, 973(1995)；*Nature*, 376, 775(1995)）、プレセニリン1, 2の変異体が存在するとAβの分泌が促進することが明らかとなった（*Neuron*, 17, 1005(1996)；*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 2025(1997)）。これらの結果からアルツハイマー病は、何らかの原因でAβが異常に蓄積、凝集し、これがPHFの形成と連動して神経細胞の死を招くものと考えられている。また、虚血性脳血管障害に伴う神経細胞死の発生過程において、細胞外へのグルタミン酸流出、及びそれに応答するグルタミン酸受容体の活性化が重要な因子になると考えられる（*最新医学*, 49, 1506(1994)）。

#### 【0005】

グルタミン酸受容体の一種であるAMPA receptor を刺激するカイニン酸処置によ



ってA $\beta$ の前駆体であるアミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein : 以下APP と略す) のmRNAが増加すること(Society for Neuroscience Abstracts, 17,1445(1991))、APP の代謝が亢進すること(The Journal of Neuroscience, 10,2400(1990))が報告されており、A $\beta$ の蓄積が虚血性脳血管障害による細胞死にも関与していることが強く示唆される。A $\beta$ が異常に蓄積、凝集する疾患としては、他にダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血及びレビー小体病等を挙げることができる(神経進歩, 34, 343(1990);蛋白質・核酸・酵素, 41, 1476(1996))。またPHF 蓄積による神経原線維変化を示す疾患としては、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症及びレビー小体病等を挙げることができる(蛋白質・核酸・酵素, 36, 2(1991);医学のあゆみ, 158, 511(1991);蛋白質・核酸・酵素, 41, 1476(1996))。

#### 【0006】

タウ蛋白質は、通常SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分子量48-65KDaに数本のバンドを形成する一群の近縁蛋白質であり、微小管の形成を促進する。アルツハイマー病脳のPHF 中に組み込まれたタウ蛋白質は通常のタウ蛋白質に比べて異常にリン酸化されていることが証明されてきている(J. Biochem., 99, 1807(1986); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4913(1986))。この異常なリン酸化を触媒する酵素が単離され、タウプロテインキナーゼ1 (以下、「TPK1」と略す)と命名され、その理化学的性質が解明されている(生化学, 64, 308(1992); J. Biol. Chem., 267, 10897(1992))。更に、TPK1の部分アミノ酸に基づいてラット大脳皮質cDNAライブラリーからラットTPK1のcDNAがクローニングされ、その塩基配列が決定されると共にアミノ酸配列が推定された(特願4-177241号公報)。その結果、このラットTPK1の1次構造がラットGSK-3 $\beta$  (グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 $\beta$ )として知られる酵素の1次構造と一致することが確認されている(FEBS Lett., 325, 167(1993))。

#### 【0007】

老人斑の主構成成分であるA $\beta$ には神経毒性があることが報告されている(Science, 250, 279(1990))。しかしながら、なぜA $\beta$ が細胞を死に至らしめるのか

については諸説あり、統一された見解は得られていない。高島らはラット胎児の海馬初代培養系にA $\beta$ を処理すると神経細胞死が起こることを確認した後、A $\beta$ 処理によりTPK1活性が増加すること、及びA $\beta$ による神経細胞死をTPK1のアンチセンスが阻止することを発見した (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7789(1993); 特願平6-329551号公報)。

#### 【0008】

以上のことから、TPK1活性を阻害する化合物は、A $\beta$ の神経毒性及びPHFの形成を抑え、アルツハイマー病における神経細胞脱落を阻止し、病気の進行を阻止あるいは遅らせることができる可能性がある。また、同様にA $\beta$ の細胞毒性を抑えることにより、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチー、レビー小体病による脳出血等の治療剤となる可能性がある。更に、PHFの形成を抑えることにより、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症及びレビー小体病等の治療剤となる可能性がある。

#### 【0009】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、アルツハイマー病などの予防及び／又は治療に有用な医薬の有効成分として有用な物質を提供することにある。より詳細には、アルツハイマー病などにおいてTPK1活性を阻害することによりA $\beta$ の神経毒性及びPHFの形成を抑え、神経細胞脱落を阻止することにより、これらの疾患に対して根本的な予防及び／又は治療を可能にする医薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することにある。

#### 【0010】

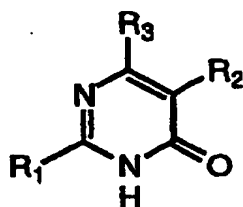
##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく、TPK1のリン酸化能に対する阻害作用を有する各種化合物をスクリーニングした。その結果、下記の一般式(I)で表される化合物が所望の作用を有しており、上記の疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0011】

すなわち本発明は、下記一般式 (I) :

【化 2】



式 (I)

〔式中、

$R^1$  は置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_{18}$  のアルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_{18}$  のアルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{14}$  のアリール基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_{18}$  のアルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_{18}$  のアルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{14}$  のアリールオキシ基、置換基を有していてもよい複素環基、又は  $-N(R^4)-A-R^5$  で表わされる基 ( $R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_{18}$  のアルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_{18}$  のアルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{14}$  のアリール基を表し、 $A$  は単結合、カルボニル基、スルホニル基、又は置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキル基で置換されていてもよい窒素原子を示す) を示し；

$R^2$  は水素原子、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のアルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{14}$  のアリール基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{14}$  のアリールオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C$

$C_8$  のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキルアミノカルボニル基、又は置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のジアルキルアミノカルボニル基を示し；

$R^3$  は置換基を有していてもよいピリジル基を示す]

で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を提供するものである。

#### 【0012】

別の観点からは、本発明により、上記式 (I) で表わされるピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬の好ましい態様によれば、タウプロテインキナーゼ 1 の異常昂進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。上記発明のさらに好ましい態様によれば、該疾患がアルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、及びレビー小体病からなる群から選ばれる上記医薬；及び有効成分である上記の物質と 1 又は 2 以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態の医薬が好ましい態様として提供される。また、上記式 (I) で表されるピリミドン誘導体及びその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むタウプロテインキナーゼ 1 阻害剤が本発明により提供される。

#### 【0013】

さらに別の観点からは、本発明により、タウプロテインキナーゼ 1 の異常昂進に起因する疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記式 (I) で表わされるピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量を患者

に投与する工程を含む方法；及び、上記医薬の製造のための上記式（I）で表わされるピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

【0014】

【発明の実施の形態】

本明細書において用いられる「アルキル基」又はアルキル部分を含む官能基（例えばアルコキシ基など）におけるアルキル部分は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。 $R^1$  が示す  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基などのほか、直鎖又は分枝鎖のヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、又はオクタデシル基等を挙げることができる。本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、置換基の個数、種類、及び置換位置は特に限定されず、2種以上の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。

【0015】

$R^1$  が示す  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキル基が置換基を有する場合、置換基として、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等の  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル基；フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等の  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール基；シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等の  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシ基；フルオレニル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基等の  $C_1 \sim C_5$  のアルコキシ基；フェノキシ基、ナフトキシ基等の  $C_6 \sim C_{14}$  のアリールオキシ基；フェニルチオ基、ナフチルチオ基等の  $C_6 \sim C_{14}$  のアリールチオ基；メタンスルホニル

基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基等の $C_1 \sim C_5$ のアルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリールスルホニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン原子；トリフルオロメチル基などの $C_1 \sim C_5$ のハロゲン化アルキル基；水酸基；ニトロ基；オキシ基；ホルミル基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基等の $C_2 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基；アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基等の $C_1 \sim C_5$ のモノアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等の $C_2 \sim C_{10}$ のジアルキルアミノ基；フラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリジンオキシド環、ピペリジン環、ピラジン環、ピペラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリジン環、インドール環、インドリン環、イソインドール環、イソインドリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、プリン環、キノリジン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、オキサゾール環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリジン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、チアジリジン環、イソチアゾール環、イソチアゾリジン環、ジオキサン環、ジチアン環、モルホリン環、チオモルホリン環、フタルイミド環等の酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個有し、環を構成する総原子数が5～10の複素環の残基からなる群より選ばれる1以上の置換基を有していてもよい（これらの置換基群を「置換基群A」と呼ぶ）。

【0016】

置換基としてアリール基又は複素環基を有する場合には、アリール基又は複素環は、さらにメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、オクタデシル基等の $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基及び上記置換基群Aからなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい（これらの置換基群を「置換基群B」と呼ぶ）。

## 【0017】

$R^1$  が示す $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基としては、例えば、アリル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-ヘプテニル基、6-ヘプテニル基、2-オクテニル基、7-オクテニル基、2-ノネニル基、8-ノネニル基等を挙げることができ、 $R^1$  が示す $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基としては、例えば、プロパルギル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-メチル-2-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、2-ヘプチニル基、6-ヘプチニル基、2-オクチニル基、7-オクチニル基等を挙げることができる。これらの基は置換基群Aから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

## 【0018】

$R^1$  が示す $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げることができ、 $R^1$  が示す $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基等を挙げることができる。これらの基は置換基群Bから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。 $R^1$  が示す $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基には、さらに以下の群：ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等のヒドロキシアルキル基；ホルミルオキシメチル基、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、2-アセトキシエチル基、3-アセトキシプロピル基、プロピ

オニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、バレリルオキシメチル基等の  $C_1 \sim C_6$  のアルキルカルボニルオキシ基を有する  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基；アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基等のアミノアルキル基；メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、1-メチルアミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基等の窒素原子に  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基が置換したモノアルキルアミノ  $C_1 \sim C_3$  アルキル基；ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、1-ジメチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基等の窒素原子に  $C_1 \sim C_8$  の同一又は異なるアルキル基が置換したジアルキルアミノ  $C_1 \sim C_3$  アルキル基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい。

【0019】

$R^1$  が示す  $C_1 \sim C_{18}$  のアルキルオキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ウンデシルオキシ基、ドデシルオキシ基、トリデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ペンタデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基等を挙げることができ、 $R^1$  が示す  $C_3 \sim C_{18}$  のアルケニルオキシ基としては、アリルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-ペンテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、2-メチル-2-ブテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基、2-ヘプテニルオキシ基、6-ヘプテニルオキシ基、2-オクテニルオキシ基、7-オクテニルオキシ基、2-ノネニルオキシ基、8-ノネニルオキシ基等を挙げることができ、 $R^1$  が示す  $C_3 \sim C_{18}$  のアルキニルオキシ基としては、例えば、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、2-ペンチニルオキシ基、3-ペンチニルオキシ基、4-ペンチニルオキシ基、1-メチル-2-ペンチニルオキシ基、4-メチル-2-ペンチニルオキシ基、2-ヘキシニルオキシ基、5-ヘキシニルオキシ基、2-ヘプチニルオキシ基、6-ヘプチニルオキシ基、2-オク



チニルオキシ基、7-オクチニルオキシ基等を挙げることができる。これらの基は置換基群Aの中から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0020】

$R^1$  が示す  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等を挙げることができる。  $R^1$  が示す  $C_6 \sim C_{14}$  のアリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基、アントリルオキシ基等を挙げることができる。これらの基は置換基群Bから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0021】

$R^1$  が示す複素環基としては、例えば、フラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリジンオキシド環、ピペリジン環、ピラジン環、ピペラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリジン環、インドール環、インドリン環、イソインドール環、イソインドリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、プリン環、キノリジン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、オキサゾール環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリジン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、チアジリジン環、イソチアゾール環、イソチアゾリジン環、ジオキサン環、ジチアン環、モルホリン環、チオモルホリン環、フタルイミド環等の酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個有し、環を構成する総原子数が5～10の複素環の残基を挙げることができる。複素環基は置換基群Bから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0022】

$R^4$  及び  $R^5$  がそれぞれ独立に示す置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_{18}$  のアル

キル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、及び置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基としては、それぞれ、上記 $R^1$ について説明したものと同様の基を用いることができる。Aが窒素原子を表わす場合、窒素原子上に存在可能な置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基としては、上記 $R^1$ について説明したものと同様の基を用いることができる。

#### 【0023】

$R^2$ が示す $C_1 \sim C_8$ のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等を挙げることができ、 $R^2$ が示す $C_3 \sim C_8$ のアルケニル基としては、例えば、アリル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-ヘプテニル基、6-ヘプテニル基、2-オクテニル基、7-オクテニル基等を挙げることができる。これらの基は置換基群Aから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0024】

$R^2$ が示す $C_1 \sim C_8$ のアルキルオキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基等を挙げることができ、 $R^2$ が示す $C_1 \sim C_8$ のアルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、ヘプチルチオ基、オクチルチオ基等を

挙げることができる。これらの基は置換基群Aから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0025】

$R^2$  が示す  $C_1 \sim C_8$  のアルキルオキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、1,1-ジメチルプロピルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。 $R^2$  が示す  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基、シクロオクチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。上記シクロアルキルオキシカルボニル基は置換基群Bから選ばれる1以上の置換基で、上記アルキルオキシカルボニル基は置換基群Aから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0026】

また、 $R^2$  が示す  $C_1 \sim C_8$  のアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、1,1-ジメチルプロピルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基、ヘプチルアミノカルボニル基、オクチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。 $R^2$  が示す  $C_1 \sim C_8$  のジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基

、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、ジイソペンチルアミノカルボニル基、ジヘキシルアミノカルボニル基、ジイソヘキシルアミノカルボニル基、ジヘプチルアミノカルボニル基、ジオクチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。これらの基は置換基群Aから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0027】

$R^2$  が示す置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルオキシ基、及び $C_6 \sim C_{14}$ のアリールオキシ基としては、それぞれ上記 $R^1$ について説明したものと同様の基を用いることができる。また、 $R^3$ はピリジル基を示すが、2-ピリジル基、3-ピリジル基、又は4-ピリジル基のいずれでもよい。ピリジル基は置換基群Bから選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0028】

$R^1$ としては、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、複素環基、又は $-N(R^4) - A - R^5$ で表わされる基( $R^4$ 及び $R^5$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表し、Aは単結合、カルボニル基、スルホニル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基で置換されていてもよい窒素原子を表す。)が好ましい。

【0029】

$R^1$ として、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置

換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、複素環基、又は $-N(R^4)$   
 $-A-R^5$  で表わされる基 ( $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_{18}$   
 $C_{18}$  のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$  のアルケニル基、置換基  
 を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$  のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3$   
 $\sim C_8$  のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$  のアリール基  
 を表し、Aは単結合又はカルボニル基を示す) がより好ましい。

## 【0030】

$R^2$  としては、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、  
 置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$  のアルケニル基、置換基を有していてもよ  
 い $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$  のアリ  
 ール基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ  
 基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$  のアルキルオキシカ  
 ルボニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキルオキシカル  
 ボニル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$  のアルキルア  
 ミノカルボニル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$  のジアルキルアミ  
 ノカルボニル基が好ましく、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$  の  
 アルキル基又はハロゲン原子がより好ましく、水素原子又はハロゲン原子がさら  
 に好ましい。 $R^3$  としては3-ピリジル基又は4-ピリジル基が好ましく、4-ピリジ  
 ル基がより好ましい。

## 【0031】

上記一般式 (I) で表される化合物は塩を形成する場合がある。塩の具体例とし  
 ては、酸性基が存在する場合には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシ  
 ウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩；アンモニア、メチ  
 ルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリ  
 ス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、N,N-ビス (ヒドロキシエチル) ピペラジ  
 ン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチル  
 グルカミン、L-グルカミン等のアミンの塩；又はリジン、 $\delta$ -ヒドロキシリジン  
 、アルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩を形成することができる。塩基性基が  
 存在する場合には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩；メタ

ンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸塩、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸等の有機酸との塩；又はアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩を形成することができる。

【0032】

本発明の範囲には、上記一般式（I）で表されるピリミドン誘導体又はその塩のほか、それらの溶媒和物又は水和物が包含される。また、上記一般式（I）で表されるピリミドン誘導体は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素の立体化学についてはそれぞれ独立して（R）体又は（S）体のいずれかをとることができ、該ピリミドン誘導体は光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することがある。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。さらに、上記一般式（I）で表されるピリミドン誘導体には、互変異性体として3H-4-オン体、4-ヒドロキシ体、及び1H-4-オン体が存在する。これらの互変異性体の存在は当業者に自明であり、これらはいずれも本発明の範囲に包含される。

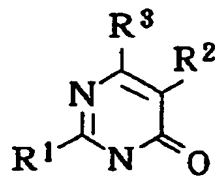
【0033】

本発明の好適な化合物の例を以下の表に示すが、本発明の範囲は下記の化合物に限定されることはない。

【0034】

【表1】

表 - 1

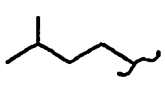
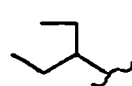
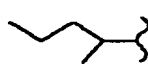
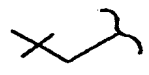
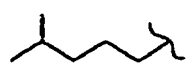


化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	Me	H	4-Py
2	Et	H	4-Py
3	n-Pr	H	4-Py
4	i-Pr	H	4-Py
5	n-Bu	H	4-Py
6	i-Bu	H	4-Py
7	sec-Bu	H	4-Py
8	tert-Bu	H	4-Py
9	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	4-Py

【0035】

【表2】

表 - 1 (つづき)

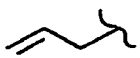
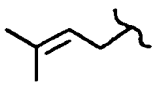
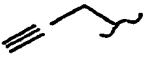

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
10		H	4-Py
11		H	4-Py
12		H	4-Py
13		H	4-Py
14	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	4-Py
15		H	4-Py
16	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	4-Py
17	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	4-Py
18	n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	4-Py
19	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	4-Py
20	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	H	4-Py

【0036】

【表3】




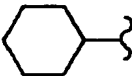
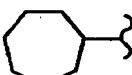
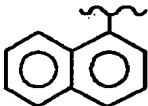
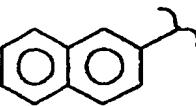
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
2 1	$n-C_{12}H_{25}$	H	4-Py
2 2	$n-C_{13}H_{27}$	H	4-Py
2 3	$n-C_{14}H_{29}$	H	4-Py
2 4	$n-C_{15}H_{31}$	H	4-Py
2 5	$n-C_{16}H_{33}$	H	4-Py
2 6	$n-C_{17}H_{35}$	H	4-Py
2 7	$n-C_{18}H_{37}$	H	4-Py
2 8		H	4-Py
2 9		H	4-Py
3 0		H	4-Py
3 1	$Me-\equiv$ 	H	4-Py

【0037】

【表4】

表 - 1 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
32		H	4-Py
33		H	4-Py
34		H	4-Py
35	Ph	H	4-Py
36		H	4-Py
37		H	4-Py
38	2Me-Ph	H	4-Py
39	3Me-Ph	H	4-Py
40	4Me-Ph	H	4-Py
41	2Et-Ph	H	4-Py
42	3Et-Ph	H	4-Py

【0038】

【表5】

表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
43	4Et-Ph	H	4-Py
44	2F-Ph	H	4-Py
45	3F-Ph	H	4-Py
46	4F-Ph	H	4-Py
47	2Cl-Ph	H	4-Py
48	3Cl-Ph	H	4-Py
49	4Cl-Ph	H	4-Py
50	2Br-Ph	H	4-Py
51	3Br-Ph	H	4-Py
52	4Br-Ph	H	4-Py
53	2MeO-Ph	H	4-Py

【0039】

【表6】

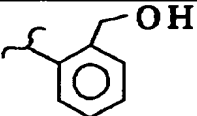
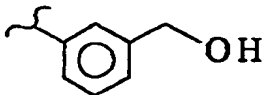
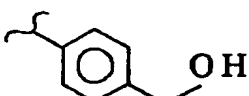
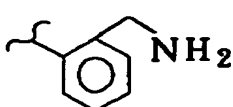
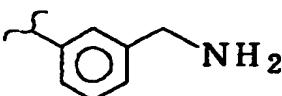
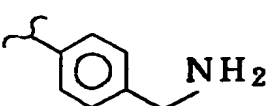

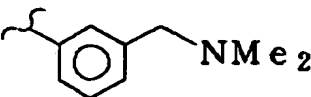
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
54	3MeO-Ph	H	4-Py
55	4MeO-Ph	H	4-Py
56	2EtO-Ph	H	4-Py
57	3EtO-Ph	H	4-Py
58	4EtO-Ph	H	4-Py
59	2CN-Ph	H	4-Py
60	3CN-Ph	H	4-Py
61	4CN-Ph	H	4-Py
62	2NO <sub>2</sub> -Ph	H	4-Py
63	3NO <sub>2</sub> -Ph	H	4-Py
64	4NO <sub>2</sub> -Ph	H	4-Py

【0040】

【表7】

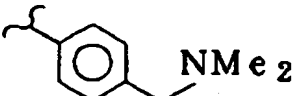

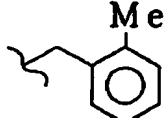
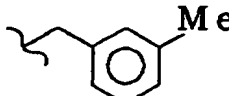
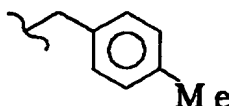
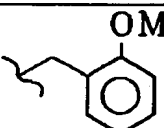
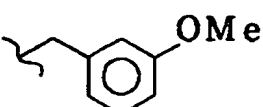
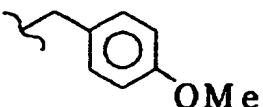
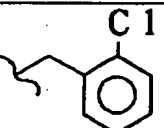
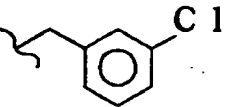
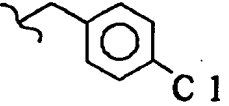
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
65	2 CF <sub>3</sub> - Ph	H	4 - Py
66	3 CF <sub>3</sub> - Ph	H	4 - Py
67	4 CF <sub>3</sub> - Ph	H	4 - Py
68		H	4 - Py
69		H	4 - Py
70		H	4 - Py
71		H	4 - Py
72		H	4 - Py
73		H	4 - Py
74		H	4 - Py
75		H	4 - Py

【0041】

【表 8】

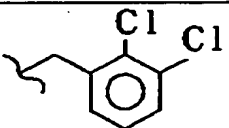
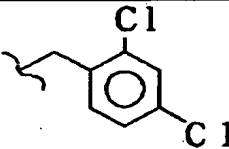
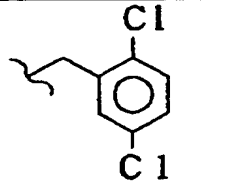
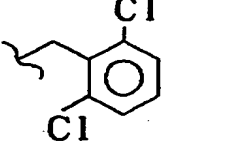
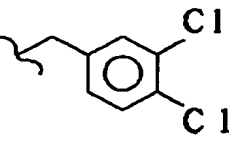
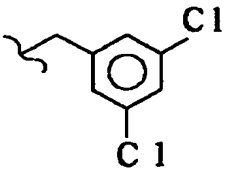


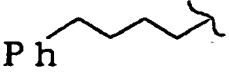
表 - 1 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
76		H	4-Py
77		H	4-Py
78		H	4-Py
79		H	4-Py
80		H	4-Py
81		H	4-Py
82		H	4-Py
83		H	4-Py
84		H	4-Py
85		H	4-Py
86		H	4-Py

【0042】

【表9】

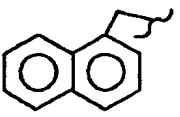
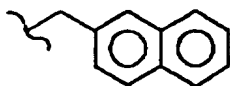
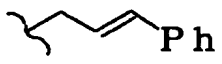
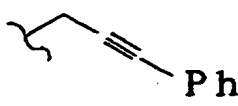
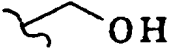


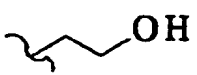
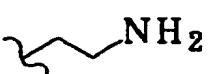

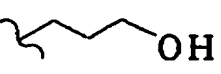
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
87		H	4-Py
88		H	4-Py
89		H	4-Py
90		H	4-Py
91		H	4-Py
92		H	4-Py
93	Ph 	H	4-Py
94	Ph 	H	4-Py
95	Ph 	H	4-Py

【0043】

【表10】

表 - 1 (つづき)




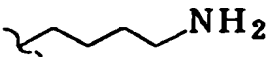
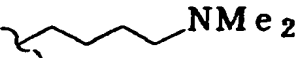
化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
96		H	4-Py
97		H	4-Py
98		H	4-Py
99		H	4-Py
100		H	4-Py
101		H	4-Py
102		H	4-Py
103		H	4-Py
104		H	4-Py
105		H	4-Py
106		H	4-Py

【0044】

【表11】





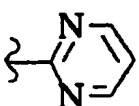
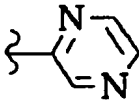
表 - 1 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
107	 NH <sub>2</sub>	H	4-Py
108	 NMe <sub>2</sub>	H	4-Py
109	 OH	H	4-Py
110	 NH <sub>2</sub>	H	4-Py
111	 NMe <sub>2</sub>	H	4-Py
112	MeO—}	H	4-Py
113	EtO—}	H	4-Py
114	n-PrO—}	H	4-Py
115	i-PrO—}	H	4-Py
116	n-BuO—}	H	4-Py
117	i-BuO—}	H	4-Py

【0045】

【表12】

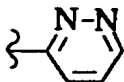
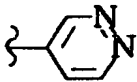
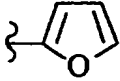
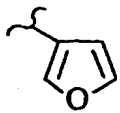
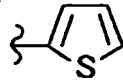
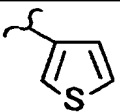
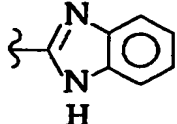
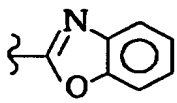
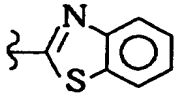
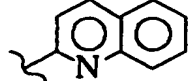
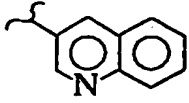
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
118	t-BuO—}	H	4-Py
119	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O—}	H	4-Py
120	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O—}	H	4-Py
121	{-O- 	H	4-Py
122	{-O- 	H	4-Py
123	{-OPh	H	4-Py
124	2Py	H	4-Py
125	3Py	H	4-Py
126	4Py	H	4-Py
127	{- 	H	4-Py
128	{- 	H	4-Py

【0046】

【表13】

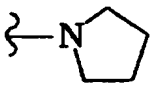
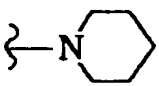
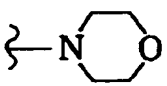
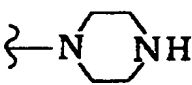
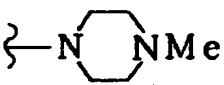
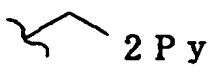
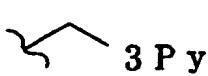
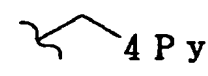
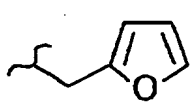
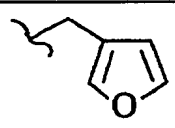
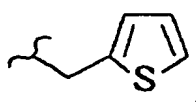
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
129		H	4-Py
130		H	4-Py
131		H	4-Py
132		H	4-Py
133		H	4-Py
134		H	4-Py
135		H	4-Py
136		H	4-Py
137		H	4-Py
138		H	4-Py
139		H	4-Py

【0047】

【表14】

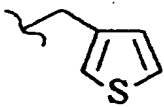
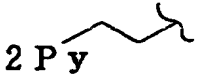
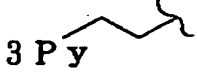
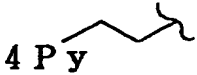
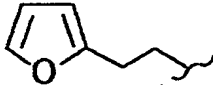
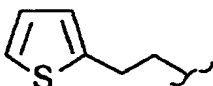
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1 4 0		H	4 - P y
1 4 1		H	4 - P y
1 4 2		H	4 - P y
1 4 3		H	4 - P y
1 4 4		H	4 - P y
1 4 5		H	4 - P y
1 4 6		H	4 - P y
1 4 7		H	4 - P y
1 4 8		H	4 - P y
1 4 9		H	4 - P y
1 5 0		H	4 - P y

【0 0 4 8】

【表 1 5】


表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
151		H	4-Py
152	2Py 	H	4-Py
153	3Py 	H	4-Py
154	4Py 	H	4-Py
155		H	4-Py
156		H	4-Py
157	NH <sub>2</sub>	H	4-Py
158	NHMe	H	4-Py
159	NHEt	H	4-Py
160	NHn-Pr	H	4-Py
161	NHi-Pr	H	4-Py

【0049】

【表16】


表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
162	NH <sub>n</sub> -Bu	H	4-Py
163	NH <sub>i</sub> -Bu	H	4-Py
164	NH <sub>t</sub> -Bu	H	4-Py
165	NH <sub>n</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	4-Py
166	NH <sub>n</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	4-Py
167	NH- 	H	4-Py
168	NHPh	H	4-Py
169	NMe <sub>2</sub>	H	4-Py
170	NEt <sub>2</sub>	H	4-Py
171	Nn-Pr <sub>2</sub>	H	4-Py
172	NHNH <sub>2</sub>	H	4-Py

【0050】

【表17】


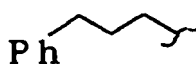


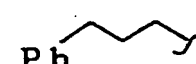
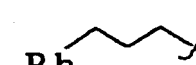
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
173	NHNHMe	H	4-Py
174	NHNMe <sub>2</sub>	H	4-Py
175	NMeNH <sub>2</sub>	H	4-Py
176	NMeNMe <sub>2</sub>	H	4-Py
177	NHCOCH <sub>3</sub>	H	4-Py
178	NHCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-Py
179	NHCOPh	H	4-Py
180	NHSO <sub>2</sub> Me	H	4-Py
181	NHSO <sub>2</sub> Ph	H	4-Py
182	NHSO <sub>2</sub> -  -Me	H	4-Py
183	Ph	Me	4-Py

【0051】

【表18】

表 - 1 (つづき)






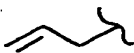
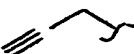
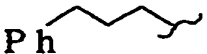
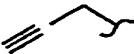
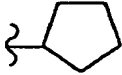
化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
184	Ph 	Me	4-Py
185	Ph	Et	4-Py
186	Ph 	Et	4-Py
187	Ph	n-Pr	4-Py
188	Ph 	n-Pr	4-Py
189	Ph	i-Pr	4-Py
190	Ph 	i-Pr	4-Py
191	Ph	n-Bu	4-Py
192	Ph 	n-Bu	4-Py
193	Ph	i-Bu	4-Py
194	Ph 	i-Bu	4-Py

【0052】

【表19】



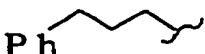

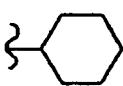

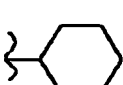








表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
195	Ph	t-Bu	4-Py
196	Ph 	t-Bu	4-Py
197	Ph	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	4-Py
198	Ph 	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	4-Py
199	Ph	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Py
200	Ph 	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Py
201	Ph		4-Py
202	Ph 		4-Py
203	Ph		4-Py
204	Ph 		4-Py
205	Ph		4-Py

【0053】

【表20】


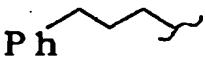





表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
206	Ph 		4-Py
207	Ph		4-Py
208	Ph 		4-Py
209	Ph	Ph	4-Py
210	Ph 	Ph	4-Py
211	Me	Ph	4-Py
212	Ph	Ph 	4-Py
213	Ph 	Ph 	4-Py
214	Ph	Ph 	4-Py
215	Ph 	Ph 	4-Py
216	Ph	Ph 	4-Py

【0054】

【表21】




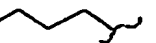

表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
217	Ph 	Ph 	4-Py
218	Ph	OH	4-Py
219	Ph 	OH	4-Py
220	Ph	OMe	4-Py
221	Ph 	OMe	4-Py
222	Ph	OEt	4-Py
223	Ph 	OEt	4-Py
224	Ph	OPh	4-Py
225	Ph 	OPh	4-Py
226	Ph	SMe	4-Py
227	Ph 	SMe	4-Py

【0055】

【表22】

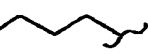
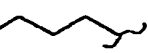
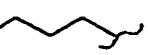
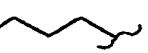
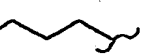
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
2 2 8	Ph	F	4-Py
2 2 9	Ph 	F	4-Py
2 3 0	Ph	Cl	4-Py
2 3 1	Ph 	Cl	4-Py
2 3 2	NH <sub>2</sub>	Cl	4-Py
2 3 3	Ph	Br	4-Py
2 3 4	Ph 	Br	4-Py
2 3 5	Ph	NO <sub>2</sub>	4-Py
2 3 6	Ph 	NO <sub>2</sub>	4-Py
2 3 7	Ph	CN	4-Py
2 3 8	Ph 	CN	4-Py

【0056】

【表23】

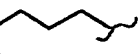
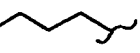
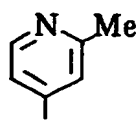
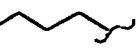
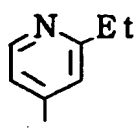
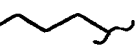
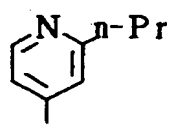
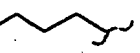
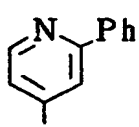
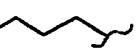
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
239	Ph	NH <sub>2</sub>	4-Py
240	Ph 	NH <sub>2</sub>	4-Py
241	Ph	NMe <sub>2</sub>	4-Py
242	Ph 	NMe <sub>2</sub>	4-Py
243	Ph	-COOH	4-Py
244	Ph 	-COOH	4-Py
245	Ph	-COOMe	4-Py
246	Ph 	-COOMe	4-Py
247	Ph	-COOEt	4-Py
248	Ph 	-COOEt	4-Py
249	Ph	CONH <sub>2</sub>	4-Py

【0057】

【表24】

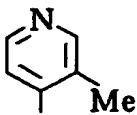

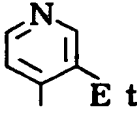
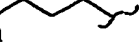
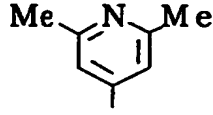

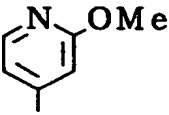

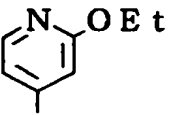
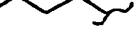
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
250	Ph 	CONH <sub>2</sub>	4-Py
251	Ph	CONMe <sub>2</sub>	4-Py
252	Ph 	CONMe <sub>2</sub>	4-Py
253	Ph	H	
254	Ph 	H	
255	Ph	H	
256	Ph 	H	
257	Ph	H	
258	Ph 	H	
259	Ph	H	
260	Ph 	H	

【0058】

【表25】

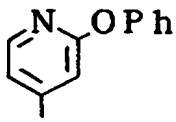
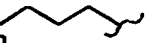
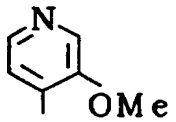
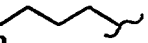
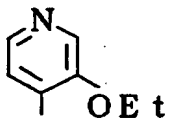
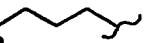
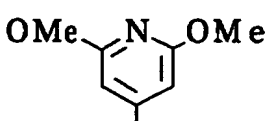

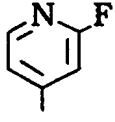
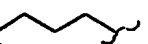
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
261	Ph	H	
262	Ph 	H	
263	Ph	H	
264	Ph 	H	
265	Ph	H	
266	Ph 	H	
267	Ph	H	
268	Ph 	H	
269	4-Ph	H	
270	Ph	H	
271	Ph 	H	

【0059】

【表26】

表 - 1 (つづき)

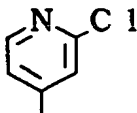

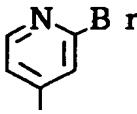

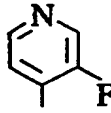
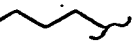
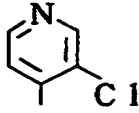

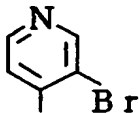
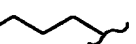
化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
272	Ph	H	
273	Ph- 	H	
274	Ph	H	
275	Ph- 	H	
276	Ph	H	
277	Ph- 	H	
278	Ph	H	
279	Ph- 	H	
280	Ph	H	
281	Ph- 	H	

【0060】

【表27】



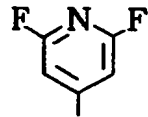
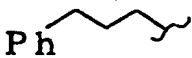
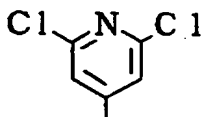

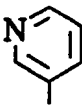

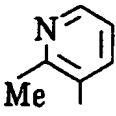

表 - 1 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
282	Ph	H	
283	Ph- 	H	
284	4-Py	H	
285	Ph	H	
286	Ph- 	H	
287	Ph	H	
288	Ph- 	H	
289	Ph	H	
290	Ph- 	H	
291	Ph	H	
292	Ph- 	H	

【0061】

【表28】

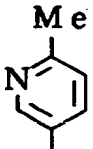

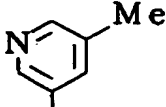

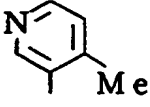
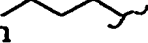
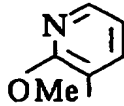

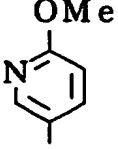

表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
293	Ph	H	
294	Ph- 	H	
295	Ph	H	
296	Ph- 	H	
297	Me	H	
298	Ph	H	
299	Ph- 	H	
300	4-Py	H	
301	NMe <sub>2</sub>	H	
302	Ph	H	
303	Ph- 	H	

【0062】

【表29】

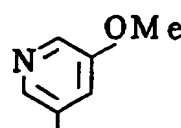

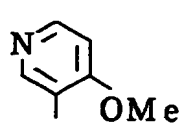
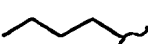
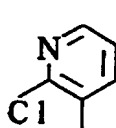
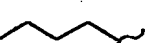
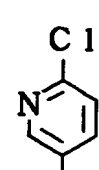
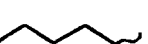
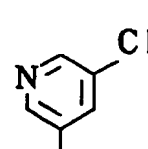

表 - 1 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
304	Ph	H	
305	Ph- 	H	
306	Ph	H	
307	Ph- 	H	
308	Ph	H	
309	Ph- 	H	
310	Ph	H	
311	Ph- 	H	
312	Ph	H	
313	Ph- 	H	

【0063】

【表30】

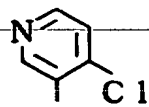



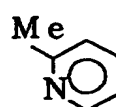

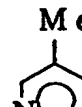

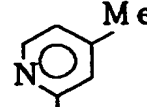

表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
314	Ph	H	
315	Ph- 	H	
316	Ph	H	
317	Ph- 	H	
318	Ph	H	
319	Ph- 	H	
320	Ph	H	
321	Ph- 	H	
322	Ph	H	
323	Ph- 	H	

【0064】

【表31】

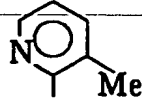
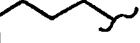
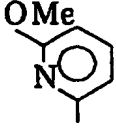
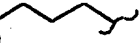
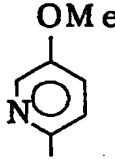

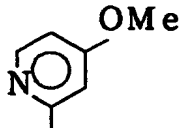

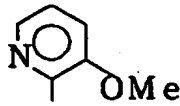

表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
324	Ph	H	
325	Ph- 	H	
326	Ph	H	
327	Ph- 	H	
328	Ph	H	
329	Ph- 	H	
330	Ph	H	
331	Ph- 	H	
332	Ph	H	
333	Ph- 	H	

【0065】

【表32】

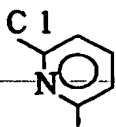
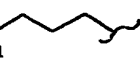
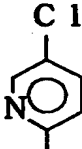
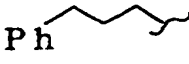
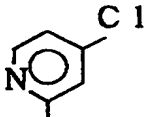
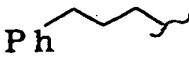
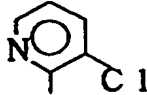
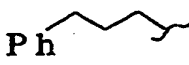
表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
3 3 4	Ph	H	
3 3 5	Ph- 	H	
3 3 6	Ph	H	
3 3 7	Ph- 	H	
3 3 8	Ph	H	
3 3 9	Ph- 	H	
3 4 0	Ph	H	
3 4 1	Ph- 	H	
3 4 2	Ph	H	
3 4 3	Ph- 	H	

【0066】

【表33】

表 - 1 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
344	Ph	H	
345	Ph- 	H	
346	Ph	H	
347	Ph- 	H	
348	Ph	H	
349	Ph- 	H	
350	Ph	H	
351	Ph- 	H	

【0067】

式 (I) で表わされる本発明の化合物の特に好適な例として、

(1) R<sup>2</sup> が水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub> のアリール基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> のシクロアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキルアミノ

カルボニル基又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のジアルキルアミノカルボニル基である化合物；

【0068】

(2)  $R^1$  が置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、複素環基、又は又は $-N(R^4) - A - R^5$ で表わされる基( $R^4$ 及び $R^5$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を示し、Aは単結合、カルボニル基、スルホニル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基で置換されていてもよい窒素原子を示す)である化合物；

【0069】

(3)  $R^2$  が水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基又はハロゲン原子である上記化合物；

(4)  $R^1$  が置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基、複素環基、又は又は $-N(R^4) - A - R^5$ で表わされる基( $R^4$ 及び $R^5$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_{18}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表し、Aは単結合又はカルボニル基を示す)である化合物；

(4)  $R^2$  が水素原子又はハロゲン原子である化合物；

(5)  $R^3$  が置換基を有していてもよい3-ピリジル基又は4-ピリジル基である化合物；



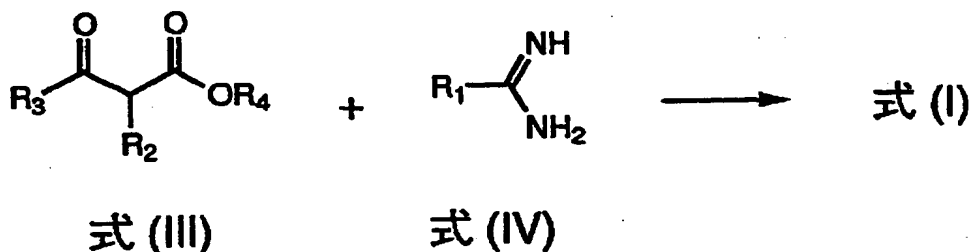
(6)  $R^3$  が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である化合物を挙げることができる。

【0070】

上記式 (I) で表されるピリミドン誘導体は、例えば、下記に説明する方法に従って製造することができる。

<製造法 1>

【化 3】



(スキーム中の記号は上記定義と同義である。)

【0071】

上記一般式 (III) で表される3-ケトエステル ( $R^4$  はメチル基、エチル基、ブロピル基、又はベンジル基等を示す) を、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、1,8-ジアザビシクロ [5,4,0] ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルベンジルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等の塩基の存在下、式 (IV) で表される化合物またはその塩と反応させて上記一般式 (I) で表される化合物が得られる。

【0072】

溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール性溶媒、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ホルムアミド、N,N-ジメチ

ルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。通常は、用いる塩基に適した溶媒を単独もしくは2種類以上を混合して使用し、窒素、アルゴン等の不活性雰囲気下または空気中で、0℃から250℃までの好ましい温度で1分から14日までの反応時間で行えばよい。上記の一連の操作において、官能基の保護、脱保護が必要になる場合もあるが、その際の保護基はその官能基に適したものを選択し、実験操作も文献公知の方法を用いて行えばよい

#### 【0073】

本発明の化合物はTPK1に対する阻害活性を有しており、アルツハイマー病などにおいてTPK1活性を阻害することにより、 $A\beta$ の神経毒性及びPHFの形成を抑え、神経細胞脱落を阻止する作用を有している。従って、本発明の化合物は、アルツハイマー病に対して根本的な予防及び／又は治療を可能にする医薬の有効成分として有用である。また、本発明の化合物は、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、又はレビー小体病等の疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

#### 【0074】

本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。本発明の医薬としては、有効成分である上記の物質自体を投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と1又は2以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。本発明の医薬の有効成分としては、上記の物質の2種以上を組み合わせ用いることができ、上記医薬組成物には、アルツハイマー病などに対する他の医薬の有効成分を配合することも可能である。

#### 【0075】

医薬組成物の種類は特に限定されず、経口投与用又は非経口投与用の任意の製剤

形態と提供される。例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の形態の経口投与用医薬組成物、静脈内投与用、筋肉内投与用、若しくは皮下投与用などの注射剤、点滴剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤などの形態の非経口投与用医薬組成物として調製することができる。注射剤や点滴剤などは、凍結乾燥形態などの粉末状の剤形として調製し、用時に生理食塩水などの適宜の水性媒体に溶解して用いることもできる。また、高分子などで被覆した徐放製剤を脳内に直接投与することも可能である。

#### 【0076】

医薬組成物の製造に用いられる製剤用添加物の種類、有効成分に対する製剤用添加物の割合、又は医薬組成物の製造方法は、組成物の形態に応じて当業者が適宜選択することが可能である。製剤用添加物としては無機又は有機物質、あるいは固体又は液体の物質を用いることができ、一般的には、有効成分重量に対して1重量%から90重量%の間で配合することができる。

#### 【0077】

固体の医薬組成物を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等を挙げることができる。経口投与のための液体組成物の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油等を用いることができる。この液体組成物には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤等などを配合してもよい。液体組成物をゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に含ませてもよい。非経口投与用の組成物、すなわち注射剤、座剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等を挙げることができる。座剤に用いられる基剤としては、例えばカカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾール等を挙げることができる。

#### 【0078】

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されず、予防及び／又は治療の目

的、疾患の種類、患者の体重や年齢、疾患の重篤度などの条件に応じて、適宜選択することが可能である。一般的には、経口投与における成人一日あたりの投与量は0.01~1000mg（有効成分重量）程度であり、一日1回又は数回に分けて、あるいは数日ごとに投与することができる。注射剤として用いる場合には、成人に対して一日量0.001~100mg（有効成分重量）を連続投与又は間欠投与することが望ましい。

#### 【0079】

##### 【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中の化合物番号は、上記の表中の化合物番号に対応している。

#### 【0080】

実施例1：2-（3-ピリジル）-6-（4-ピリジル）ピリミジン-4-オン（化合物125）の製造

3-（4-ピリジル）-3-オキソプロピオン酸エチル0.60gと3-アミノピリジン塩酸塩0.54g、炭酸カリウム1.15gをエタノール5mlに加えて75℃で20時間加熱還流した。反応液に酢酸を加え、溶媒を留去した。水を加えてさらに酢酸を加えた後、固体を濾過し、水、酢酸エチルで洗浄後乾燥して目的物0.39gを得た。

収率50%

融点：>300℃

NMR（DMSO-d<sub>6</sub>，δ）

7.21（1H，s），7.59-7.63（1H，m），8.16（2H，d，J=1.5，4.7Hz），8.59-8.62（1H，m），8.74-8.79（3H，m），9.41（1H，d，J=1.8Hz）

#### 【0081】

実施例1と同様の方法により、以下実施例2から実施例63の化合物を製造した。以下、その物性値を記す。

実施例2：2-メチル-6-（4-ピリジル）ピリミジン-4-オン（化合物1

) の製造

融点:  $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.38 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.98 (2H, dd,  $J=1.9, 4.5\text{ Hz}$ ), 8.69 (2H, dd,  $J=1.9, 4.6\text{ Hz}$ )

【0082】

実施例3: 2-エチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物2)

) の製造

融点:  $265-269^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.26 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, s), 7.99 (2H, dd,  $J=1.8, 4.6\text{ Hz}$ ), 8.69 (2H, dd,  $J=1.4, 4.6\text{ Hz}$ )

【0083】

実施例4: 2-プロピル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物3)

) の製造

融点:  $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.95 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.70-1.83 (2H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, s), 7.99 (2H, dd,  $J=1.5, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.70 (2H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{ Hz}$ ), 12.64 (1H, bs)

【0084】

実施例5: 2-イソプロピル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物4) の製造

融点:  $250-252^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.27 (6H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.86-2.95 (1H, m), 6.91 (1H, s), 8.00 (2H, dd,  $J=1.5, 4.2\text{ Hz}$ ), 8.

7.0 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz)

【0085】

実施例6：2-ブチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物5)の製造

融点：282-285℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.92 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.32-1.40 (2H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.94 (1H, s), 7.98 (2H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 8.70 (2H, dd,  $J=1.5, 4.2$  Hz), 12.59 (1H, bs)

【0086】

実施例7：2-イソブチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物6)の製造

融点：280-283℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.95 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.51 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.93 (1H, s), 7.98 (2H, dd,  $J=1.8, 4.5$  Hz), 8.70 (2H, dd,  $J=1.8, 4.5$  Hz), 12.59 (1H, bs)

【0087】

実施例8：2-ペンチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物9)の製造

融点：238-240℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.24-1.38 (4H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.93 (1H, s), 7.98 (2H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 8.70 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz)

【0088】

実施例9：2-ヘキシル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン（化合物14）の製造

融点：226-229℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.86(3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.21-1.38(6H, m), 1.68-1.78(2H, m), 2.62(2H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.93(1H, s), 7.98(2H, dd,  $J=1.8, 4.5$  Hz), 8.70(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 12.60(1H, bs)

【0089】

実施例10：2-ヘプチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン（化合物16）の製造

融点：219-220℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.85(3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.19-1.37(8H, m), 1.69-1.78(2H, m), 2.62(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.92(1H, s), 7.98(2H, dd,  $J=1.4, 4.6$  Hz), 8.69(2H, dd,  $J=1.9, 4.6$  Hz)

【0090】

実施例11：2-オクチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン（化合物17）の製造

融点：197-200℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.84(3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.10-1.37(10H, m), 1.67-1.78(2H, m), 2.61(2H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.89(1H, s), 7.98(2H, dd,  $J=1.8, 4.5$  Hz), 8.68(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz)

【0091】

実施例12：2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン（化合物35）の製造

融点： $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.14 (1H, s), 7.55-7.78 (3H, m), 8.14 (2H, d,  $J=1.4, 4.6\text{ Hz}$ ), 8.26-8.29 (2H, m), 8.75 (2H, dd,  $J=1.7, 4.6\text{ Hz}$ )

【0092】

実施例13：2-(1-ナフチル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物36) の製造

融点： $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.20 (1H, s), 7.60-7.69 (3H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.00-8.08 (3H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.19-8.27 (1H, m), 8.71 (H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$ )

【0093】

実施例14：6-(4-ピリジル)-2-(2-トルイル)ピリミジン-4-オン (化合物38) の製造

融点： $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.44 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.29-7.38 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 8.03 (2H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 12.90 (1H, s)

【0094】

実施例15：6-(4-ピリジル)-2-(3-トルイル)ピリミジン-4-オン (化合物39) の製造

融点： $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.42 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.44-7.49 (2H, m)



), 8.01-8.09(2H, m), 8.12(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.75(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz)

【0095】

実施例16: 6-(4-ピリジル)-2-(4-トルイル)ピリミジン-4-オン(化合物40)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

2.41(3H, s), 7.08(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.1 Hz), 8.12(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.18(2H, d, J=8.1 Hz), 8.74(2H, d, J=1.5, 4.8 Hz)

【0096】

実施例17: 2-(4-フルオロフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物46)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

7.06(1H, s), 7.35-7.41(2H, m), 8.11(2H, dd, J=1.7, 4.5 Hz), 8.36-8.39(2H, m), 8.73(2H, dd, J=1.6, 4.6 Hz)

【0097】

実施例18: 2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物49)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

7.15(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.7 Hz), 8.13(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.31(2H, d, J=8.7 Hz), 8.75(2H, d, J=6.0 Hz)

【0098】

実施例19: 2-(3-ブロモフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物51)の製造

融点：285-287℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.19(1H, s), 7.52-7.57(1H, m), 7.81-7.84  
(1H, m), 8.14(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 8.28-  
~~8.32(1H, m), 8.42-8.48(1H, m), 8.75(2H, d~~  
d,  $J=1.5, 4.8$  Hz)

【0099】

実施例20：2-(3-メトキシフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン  
-4-オン(化合物54)の製造

融点：262-264℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

3.87(3H, s), 7.11(1H, s), 7.16-7.20(1H, m)  
, 7.45-7.51(1H, m), 7.82(1H, s), 7.87-7.  
90(1H, m), 8.12(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 8.7  
4(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz)

【0100】

実施例21：2-(3-エトキシフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン  
-4-オン(化合物57)の製造

融点：250-253℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.38(3H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.15(2H, q,  $J=6.9$  Hz)  
, 7.13(1H, s), 7.15-7.19(1H, m), 7.44-7.  
50(1H, m), 7.80(1H, s), 7.84-7.88(1H, m),  
8.13(2H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 8.75(2H, dd,  $J$   
 $=1.5, 4.8$  Hz), 12.92(1H, bs)

【0101】

実施例22：2-(3-シアノフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン(化合物60)の製造

融点：>300℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.22 (1H, s), 7.76-7.81 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.18 (2H, dd,  $J=1.2, 4.5$  Hz), 8.57-8.62 (1H, m), 8.71-8.77 (3H, m)

【0102】

実施例23: 2-(4-シアノフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物61) の製造

融点:  $>300^\circ\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.25 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.16 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 8.47 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.76 (2H, d,  $J=1.5, 4.8$  Hz)

【0103】

実施例24: 2-(4-ニトロフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物64) の製造

融点:  $>300^\circ\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.30 (1H, s), 8.17 (2H, dd,  $J=1.1, 4.7$  Hz), 8.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.56 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.76 (2H, d,  $J=5.9$  Hz)

【0104】

実施例25: 2-(3-トリフルオロフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物66) の製造

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.18 (1H, s), 7.78-7.84 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.13 (2H, dd,  $J=1.6, 4.5$  Hz), 8.60-8.63 (2H, m), 8.76 (2H, dd,  $J=1.6, 4.5$  Hz)

【0105】

実施例26: 2-(4-トリフルオロフェニル)-6-(4-ピリジル)ピリミ

ジン-4-オン（化合物67）の製造

融点： $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.26 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.15 (2H, dd,  $J=1.2, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.77 (2H, dd,  $J=0.9, 4.8\text{ Hz}$ ), 13.09 (1H, bs)

【0106】

実施例27：2-（3-（ジメチルアミノメチル）フェニル）-6-（4-ピリジル）ピリミジン-4-オン 2塩酸塩（化合物75）の製造

融点： $185-190^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.75 (6H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.40 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.59 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.94 (2H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 10.98 (1H, bs)

【0107】

実施例28：2-ベンジル-6-（4-ピリジル）ピリミジン-4-オン（化合物77）の製造

融点： $290-294^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

3.96 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.26-7.42 (5H, m), 7.96 (2H, dd,  $J=1.5, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.69 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ ), 12.87 (1H, bs)

【0108】

実施例29：2-（3-メチルベンジル）-6-（4-ピリジル）ピリミジン-4-オン（化合物78）の製造

融点： $260-263^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.39(3H, s), 3.99(2H, s), 6.98(1, s), 7.10  
- 7.20(3H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.89(2H,  
dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 8.67(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$   
Hz), ~~12.83(1H, bs)~~

【0109】

実施例30: 2-(3-メチルベンジル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン(化合物79)の製造

融点: 245-247°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.29(3H, s), 3.92(2H, s), 6.97(1H, s), 7.0  
5-7.09(1H, m), 7.17-7.26(3H, m), 7.96(2H  
, dd,  $J=1.8, 4.5$  Hz), 8.69(2H, dd,  $J=1.5, 4.$   
5 Hz), 12.85(1H, bs)

【0110】

実施例31: 2-(4-メチルベンジル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン(化合物80)の製造

融点: 267-270°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.26(3H, s), 3.91(2H, s), 6.96(1H, s), 7.1  
4(2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.29(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7  
.96(2H, dd,  $J=1.5, 4.6$  Hz), 8.69(2H, dd,  $J=$   
1.8, 4.6 Hz)

【0111】

実施例32: 2-(4-メトキシベンジル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン(化合物83)の製造

融点: 255-257°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

3.72(3H, s), 3.88(2H, s), 6.90(2H, d,  $J=11$

7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=11.7 Hz),  
7.96 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.69 (2H, dd,  
J=1.5, 4.8 Hz), 12.83 (1H, bs)

【0112】

実施例33: 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン (化合物86) の製造

融点: 277-280℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

3.97 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.37-7.41 (1H, m),  
7.94 (2H, dd, J=1.6, 4.4 Hz), 8.68 (2H, dd,  
J=1.6, 4.5 Hz)

【0113】

実施例34: 2-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-ピリジル)ピリミ  
ジン-4-オン (化合物88) の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

4.14 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.44-7.52 (2H, m),  
7.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.80 (2H, dd, J=1.  
5, 4.5 Hz), 8.65 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 12.  
91 (1H, bs)

【0114】

実施例35: 2-(2-フェニルエチル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン (化合物93) の製造

融点: 264-266℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

2.91-2.97 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 6.95  
(1H, s), 7.17-7.22 (1H, m), 7.25-7.33 (4H,  
m), 8.00 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.70 (2H, d  
d, J=1.5, 4.8 Hz)

【0115】

実施例36: 2-(3-フェニルプロピル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物94)の製造

融点: 238-248℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.01-2.11(2H, m), 2.63-2.70(4H, m), 6.94(1H, s), 7.16-7.32(4H, m), 7.99(2H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 8.70(2H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 12.60(1H, bs)

【0116】

実施例37: 2-(2-ピリジル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物124)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.22(1H, s), 7.66-7.71(1H, m), 8.08-8.18(3H, m), 8.54-8.59(1H, m), 8.75-8.80(3H, m)

【0117】

実施例38: 2,6-ジ(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物126)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.29(1H, s), 8.17(2H, dd,  $J=1.4, 4.6$  Hz), 8.22(2H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.76(2H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.82(2H, dd,  $J=1.6, 4.6$  Hz)

【0118】

実施例39 2-(2-ピラジニル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物128)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

6.73 (1H, s), 8.05 (2H, dd,  $J=1.4, 4.7$  Hz), 8.65-8.74 (4H, m), 9.52 (1H, s)

【0119】

実施例40: 6-(4-ピリジル)-2-(2-ピリジルメチル)ピリミジン-4-オン (化合物145) の製造

融点: 249-252°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

4.19 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.25-7.33 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.90 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 8.48-8.51 (1H, m), 8.67 (2H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 12.84 (1H, bs)

【0120】

実施例41: 6-(4-ピリジル)-2-(3-ピリジルメチル)ピリミジン-4-オン (化合物146) の製造

融点: 267-269°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

4.01 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.36-7.42 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.91 (2H, dd,  $J=1.7, 4.6$  Hz), 8.46-8.50 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.67 (2H, dd,  $J=1.4, 4.6$  Hz)

【0121】

実施例42: 6-(4-ピリジル)-2-(2-チエニルメチル)ピリミジン-4-オン (化合物150) の製造

融点: 268-270°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

4.19 (2H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.06-7.07 (1H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=1.2, 5$



. 2 Hz), 7.99 (2H, dd, J=1.5, 4.6 Hz), 8.71 (2H, dd, J=1.7, 4.6 Hz)

【0122】

実施例43: 2-アミノ-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物157) の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

6.28 (1H, s), 6.73 (2H, bs), 7.87 (2H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 8.64 (2H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 10.99 (1H, bs)

【0123】

実施例44: 2-ジメチルアミノ-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物169) の製造

融点: >240℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

3.14 (6H, s), 6.31 (1H, s), 7.94 (2H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 8.67 (2H, dd, J=1.5, 4.8 Hz)

【0124】

実施例45: 5-メチル-2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物183) の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

2.06 (3H, s), 7.49-7.59 (3H, m), 7.64 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.12-8.15 (2H, m), 8.72 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 12.93 (1H, bs)

【0125】

実施例46: 5-メチル-2-(3-フェニルプロピル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物184) の製造

融点: 141-143℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.93-2.03(2H, m), 1.95(3H, s), 2.55-2.66(4H, m), 7.14-7.30(5H, m), 7.51(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 8.68(2H, dd,  $J=1.5, 4.2$  Hz), 12.50(1H, b-s)

【0126】

実施例47: 5-エチル-2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物185)の製造

融点:  $>300^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.09(3H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.42(2H, q,  $J=7.5$  Hz), 7.48-7.59(5H, m), 8.09-8.12(2H, m), 8.72(2H, dd,  $J=1.5, 4.2$  Hz), 12.87(1H, b-s)

【0127】

実施例48: 5-エチル-2-(3-フェニルプロピル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物186)の製造

融点:  $161-163^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.02(3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.89-2.01(2H, m), 2.31(2H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.54-2.66(4H, m), 7.14-7.29(5H, m), 7.43(2H, dd,  $J=1.2, 4.5$  Hz), 8.67(2H, d,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 12.50(1H, b-s)

【0128】

実施例49: 2-フェニル-5-プロピル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物187)の製造

融点:  $274-275^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.81(3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.49(2H, m), 2.39(2

H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.48-7.60 (5H, m), 8.10 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.72 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ ), 12.91 (1H, bs)

【0129】

実施例50: 2-(3-フェニルプロピル)-5-プロピル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物188) の製造

融点: 148-149℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.76 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.14 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.27 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.51-2.65 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.41 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ ), 8.67 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ ), 12.51 (1H, bs)

【0130】

実施例51: 5-ブチル-2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物191) の製造

融点: 269-270℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.78 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.21 (2H, m), 1.46 (2H, m), 2.42 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48-7.60 (5H, m), 8.11 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ )

【0131】

実施例52: 5-ブチル-2-(3-フェニルプロピル)-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン (化合物192) の製造

融点: 146-147℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.75 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.17 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.49 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2

. 50- 2. 65( 4H, m) , 7. 13- 7. 20( 3H, m) , 7. 24-  
7. 29( 2H, m) , 7. 42( 2H, dd, J=1. 5, 4. 5Hz) , 8  
. 67( 2H, dd, J=1. 5, 4. 5Hz) , 12. 51( 1H, bs)

【0132】

~~実施例53: 5-ベンジル-2-メチル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-~~  
~~オン(化合物211)の製造~~

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> , δ)

2. 33( 3H, s) , 3. 73( 2H, s) , 6. 91- 6. 99( 2H, m  
) , 7. 11- 7. 29( 3H, m) , 7. 35( 2H, d, J=4. 5Hz)  
, 7. 62( 2H, d, J=5. 7Hz) , 12. 68( 1H, bs)

【0133】

実施例54: 5-ベンジル-2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-  
4-オン(化合物212)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> , δ)

7. 04- 7. 07( 2H, m) , 7. 15- 7. 26( 3H, m) , 7. 48  
- 7. 59( 5H, m) , 8. 13- 8. 16( 2H, m) , 8. 67( 2H,  
d, J=4. 8Hz) , 13. 02( 1H, bs)

【0134】

実施例55: 6-(2-エチルピリジン-4-イル)-2-(3-フェニルプロ  
ピル)ピリミジン-4-オン(化合物256)の製造

融点: 139- 141℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> , δ)

1. 26( 3H, t, J=7. 5Hz) , 2. 06( 2H, m) , 2. 63- 2  
. 70( 4H, m) , 2. 82( 2H, q, J=7. 5Hz) , 6. 90( 1H  
, s) , 7. 18- 7. 30( 5H, m) , 7. 78( 1H, d, J=6. 9H  
z) , 7. 84( 1H, s) , 8. 58( 1H, d, J=5. 1Hz)

【0135】

実施例56: 6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(3-フェニルプ

ロピル) ピリミジン-4-オン (化合物268) の製造

融点: 179-181℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.09(2H, m), 2.62-2.67(4H, m), 3.89(3H, s),  
~~6.89(1H, s), 7.12-7.38(5H, m), 7.41(1H,~~  
 , s), 8.27(1H, d,  $J=5.4$  Hz), 12.55(1H, bs)

【0136】

実施例57: 6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(4-ピリジル)  
 ピリミジン-4-オン (化合物269) の製造

融点: 273-274℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

3.93(3H, s), 7.24(1H, bs), 7.58(1H, s), 7.  
 74(1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.20(2H, d,  $J=6.0$  Hz),  
 8.33(2H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.80(2H, dd,  $J=1.5$ ,  
 4.5 Hz)

【0137】

実施例58: 6-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(3-フェニルプロ  
 ピル) ピリミジン-4-オン (化合物283) の製造

融点: 177-179℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

2.06(2H, m), 2.63-2.70(4H, m), 7.02(1H, s),  
 7.18-7.31(5H, m), 8.02(1H, dd,  $J=1.5$ , 5.  
 1 Hz), 8.08(1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.53(1H, d,  $J$   
 $=5.1$  Hz), 12.63(1H, bs)

【0138】

実施例59: 6-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-ピリジル) ピ  
 リミジン-4-オン (化合物284) の製造

融点: 179-181℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.35(1H, bs), 8.19-8.23(3H, m), 8.27(1H, s), 8.59(1H, d, J=4.8 Hz), 8.81(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz)

【0139】

実施例60: 2-メチル-6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物297)の製造

融点: 261-263℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

2.38(3H, s), 6.87(1H, s), 7.43-7.53(1H, m), 8.36-8.40(1H, m), 8.65-8.67(1H, m), 9.20(1H, d, J=2.1 Hz), 12.57(1H, bs)

【0140】

実施例61: 2-フェニル-6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物298)の製造

融点: 233-236℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

7.05(1H, s), 7.54-7.60(4H, m), 8.26-8.30(2H, m), 8.52-8.55(1H, m), 8.69-8.72(1H, m), 9.36(1H, d, J=2.1 Hz)

【0141】

実施例62: 6-(3-ピリジル)-2-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物300)の製造

融点: >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

7.23(1H, s), 7.55-7.59(1H, m), 8.23(2H, dd, J=1.2, 4.5 Hz), 8.56-8.60(1H, m), 8.71-8.74(1H, m), 8.81(2H, d, J=1.5, 4.8 Hz), 9.39(1H, d, J=2.1 Hz), 13.03(1H, bs)

【0142】

実施例 63 : 2-ジメチルアミノ-6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-オン  
(化合物 301) の製造

融点 : 263-266℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

~~3.14(6H, s), 6.25(1H, bs), 7.45-7.50(1H,~~  
m), 8.34-8.37(1H, m), 8.62-8.65(1H, m), 9  
.19(1H, d,  $J=1.8$  Hz)

【0143】

実施例 64 : 5-ブロモ-2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-  
オン (化合物 233) の製造

実施例 12 で得られた 2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オ  
ン 0.61 g を酢酸 3 ml に溶解し、続いて N-ブロモスクシンイミド 0.48 g  
を加えて、90℃で 1 時間加熱した。反応液に水を加えて固体を濾過した。固体  
を水、アセトン、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して目的物 0.74 g を得た。

収率 93%

融点 : >300℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.51-7.65(3H, m), 7.73(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$   
Hz), 8.13(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.75(2H, dd,  $J=$   
1.5, 4.5 Hz), 13.45(1H, bs)

【0144】

実施例 1 と同様の方法により、以下実施例 65 から実施例 67 の化合物を製造し  
た。以下、その物性値を記す。

実施例 65 : 5-クロロ-2-フェニル-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-  
オン (化合物 230) の製造

融点 : >300℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

7.52-7.62(3H, m), 7.79(2H, dd,  $J=1.5, 4.5$   
Hz), 8.12-8.16(2H, m), 8.77(2H, dd,  $J=1.5$

, 4.5 Hz), 13.51 (1H, bs)

【0145】

実施例66: 2-アミノ-5-クロロ-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物232)の製造

融点: > 300°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

6.86 (2H, bs), 7.56 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz),  
8.67 (2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 11.59 (1H, bs)

【0146】

実施例67: 2-ベンゾイルアミノ-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オン(化合物179)の製造

融点: 257-259°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

7.25 (1H, bs), 7.29 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m),  
7.80 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.02 (2H, dd, J=1.8, 4.5 Hz),  
8.12-8.15 (2H, m), 8.75 (2H, dd, J=1.8, 4.5 Hz)

【0147】

試験例: ウシ脳TPK1によるP-GS1リン酸化に対する本発明の医薬の阻害作用

反応系として、100 mM MES-水酸化ナトリウム (pH 6.5)、1 mM 酢酸マグネシウム、0.5 mM EGTA、5 mM β-メルカプトエタノール、0.02% ツイン20、10% グリセロール、12 μg/ml P-GS1、41.7 μM [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP (68 kBq/ml)、ウシ脳TPK1、及び表に記載された化合物(被検化合物の溶液を10% DMSOの存在下で調製して添加したため、最終の反応系は1.7% DMSOを含む)を含む系を用いた。ATP添加によりリン酸化反応を開始し、25°Cで2時間反応させた後、氷上で21%過塩素酸を添加して反応を停止した。反応液を12,000 rpmで5分間遠心した後、P81ペーパー(Whatmann)に吸着させ、75 mM



リン酸で4回、水で3回、アセトンで1回洗浄した。ペーパーを乾燥して、残留した放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。結果を下記の表に示す。被検化合物はTPK1によるP-GS1リン酸化を顕著に阻害した。この結果は、本発明の医薬がTPK1活性を阻害することによってAβの神経毒性及びPHFの形成を抑制しうることを強く示唆しており、本発明の医薬がアルツハイマー病や上記疾患の予防及び／又は治療に有効であることを示している。

【0148】

【表34】

実施例番号（化合物番号）      10 μMでの阻害率

1	(125)	80%
2	(1)	64%
5	(4)	84%
6	(5)	81%
7	(6)	79%
12	(35)	80%
14	(38)	66%
15	(39)	77%
16	(40)	51%
19	(51)	62%
22	(60)	60%
24	(64)	62%
27	(75)	56%
28	(77)	78%
29	(78)	84%
31	(80)	67%
33	(86)	54%
35	(93)	57%
36	(94)	89%
37	(124)	63%

3 8	( 1 2 6 )	8 3 %
4 2	( 1 5 0 )	6 2 %
4 3	( 1 5 7 )	5 9 %
4 4	( 1 6 9 )	7 1 %

【0-1-4-9】

## 製剤例

### (1) 錠剤

下記の成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

実施例 1 の化合物	3 0 m g
結晶セルロース	6 0 m g
コーンスターチ	1 0 0 m g
乳 糖	2 0 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	4 m g

### (2) 軟カプセル剤

下記の成分を常法に従って混合し、軟カプセルに充填した。

実施例 1 の化合物	3 0 m g
オリーブ油	3 0 0 m g
レシチン	2 0 m g

### (3) 注射用製剤

下記の成分を常法に従って混合し、1 m l のアンプルを調製した。

実施例 2 7 の化合物	3 m g
塩化ナトリウム	4 m g
注射用蒸留水	1 m l

【0 1 5 0】

### 【発明の効果】

本発明の化合物はTPK1阻害活性を有しており、TPK1の異常昂進に起因するアルツハイマー病などの疾患に対して根本的な予防及び／又は治療を可能にする医薬の有効成分として有用である。

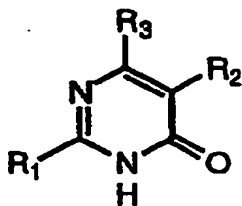
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アルツハイマー病などにおいてタウプロテインキナーゼ 1 活性を阻害することにより神経細胞脱落を阻止できる化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) :

【化 1】



式 (I)

〔式中、 $R^1$  はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基などを示し； $R^2$  は水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基などを示し  $R^3$  はピリジル基を示す〕で表されるピリミドン誘導体又はその塩、及び該誘導体又はその塩を有効成分として含むタウプロテインキナーゼ 1 の異常昂進に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬。

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000005968

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100096219

【住所又は居所】 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階  
塩澤・今村特許事務所

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【住所又は居所】 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階  
塩澤・今村特許事務所

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【住所又は居所】 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階  
塩澤・今村特許事務所

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005968]

---

1. 変更年月日	1994年10月20日
[変更理由]	名称変更
住 所	東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
氏 名	三菱化学株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**